

令和2年度学術賞受賞者

竹内 賢吾 博士

がん研究会がん研究所病理部 部長
がん研究会がん研究所 所長補佐
がん研究会有明病院臨床病理センター センター長



研究業績 組織病理学を基盤とした融合キナーゼ遺伝子群の同定とそのがん診断法への応用
Discovery of fusion kinase genes through histopathology and its application in cancer diagnosis

竹内賢吾博士のプロフィール

竹内賢吾博士は1970年、東京に生まれ、4歳のとき白石川の「一目千本桜」で有名な宮城県の大河原町に転居し、小学校1年時はその堤が通学路であったそうです。小学校2年からは東京で学び育ちました。中学よりハンドボール部に所属し、大学でも医学部ではなく全学の部に所属して、ポジションは、チームの要であるゴールキーパーであったそうです。

また、趣味として高校のときからバンド活動をしていて、大学から加わったメンバーも加えてドラム、ギター、ベース、キーボードの構成で、博士はボーカルを担当して主として日本の楽曲を演奏しているそうです。

医学部進学後さまざまな分野に接する中で、人体病理学を専攻すべく大学院に進学しました。大学院では研究よりむしろ病理診断専門医になる研修の場であるというのが実際であり、生検による標本の病理診断や全身レベルでの病理解剖診断に日夜没頭されました。その傍ら、リンパ球の腫瘍であるリンパ腫に興味を持ち、東京大学医科学研究所の森茂郎教授の研究室(当時)に通い、リンパ腫の病理診断や免疫組織化学染色の手ほどきを受けました。森研究室は1994年にリンパ腫においてALK融合遺伝子を初めて報告した研究室でもあり、ALK免疫染色の開発をはじめ、免疫組織化学染色のパイオニアと言える部門でした。ここでの初期体験が、がんのゲノム異常などの生命現象を組織病理標本上で可視化するという、人体病理学における一貫した総論的テーマの醸成に繋がっています。

2001年に病理専門医取得後は、通常の病理診断に加えて、専門知識の要求されるリンパ腫をはじめとする血液病理学診断と困難症例として持ち込まれる標本のコンサルテーションを行って来られました。その過程で胃において従来では悪性リンパ腫、とくにNK/T細胞性リンパ腫といわざるを得ない組織像であるのに自然消退する良性疾患を発見し lymphomatoid gastropathy(リンパ腫様胃症)と名付け新疾患概念として提唱しました。

また、IRF4 遺伝子の転座を特徴とする稀な低悪性度B細胞リンパ腫の一群や、MYC 転座を伴い形態学的に特異な細胞像を示す芽球性形質細胞様樹状細胞腫瘍の一群を報告しています。このような発見や経験は、人体病理学という臨床に近いところに身を置き、日常の病理診断を通じて、学んだ技術を使ったり、感じた疑問や設定した問題を解決することで、がん医療に貢献してきたことから得られたもので、今回の受賞に繋がりました。

(文責 津田 洋幸)

業績のあらまし

2007年、間野博行博士(平成21年度高松宮妃癌研究基金学術賞)らにより、肺がんにおいて、EML4-ALK 融合遺伝子が報告され、血液がんで知られている融合キナーゼ遺伝子が、固形がんにおいても発がんに関連することが明らかにされました。竹内博士は融合遺伝子の新規検出法として multiplex RT-PCR 法、高感度免疫染色 iAEP 法、および独自のプローブ設計法による FISH 法を考案し開発し、これにより大規模な症例群の検索が可能となって、ALK 肺がんの臨床病理学的特徴が明らかとなりました。その後、開発した検出技術を用い、肺がん、リンパ腫、炎症性筋線維芽細胞腫、および腎がんなどでも新規 ALK 融合遺伝子を次々と同定しました。

確立した検出法は研究面において有用性が認められただけでなく、融合遺伝子を持つ固形がんの診断法としての実用化もされてきました。本邦発の ALK 阻害剤アレクチニブの第 I/II 相試験の患者選択では、開発した multiplex RT-PCR 法、iAEP 免疫染色法および FISH 法を用いて中央集約診断を実施して、それによって 93.5% の治療反応性を認め、薬剤の有用性と共に、診断法としての精確さも証明されました。その手法による検出判定基準も重要であることから、高感度 iAEP 法の判定基準 iScore を考案し、その普及・標準化に努め、アレクチニブと共に承認されたコンパニオン免疫染色診断キット(ヒストファイブ ALK iAEP® キット)に同基準が採用されています。

さらに、2010年より、組織病理学的手法と分子生物学的手法を融合させた他に類を見ない融合遺伝子探索系を構築し、様々ながん種において ALK 以外のキナーゼにおける新規融合遺伝子探索を展開しています。ホルマリン固定された検体を 100 ~ 200 例ずつ組織アレイ化し、FISH 法や免疫染色法でスクリーニング、陽性例には conventional な分子生物学的解析によって融合遺伝子を同定するという系です。

これにより、2012年には肺がんにおいて新規 ROS1 融合遺伝子 4 種、新規 RET 融合遺伝子 2 種を報告しました。後者は、ALK 肺がんに続き、RET 肺がんという本邦からの新疾患概念の誕生をもたらしました。ROS1 肺がんに対するクリゾチニブは、2017年に本邦で承認、そのコンパニオン診断薬には竹内博士らの特許が活用されています。また、RET 肺がんに対するセルペルカチニブが 2020 年 5 月に米国で承認され、日本でも治験が進行中であり近い将来の承認が期待されています。(文責 津田 洋幸)

略 歴

- 1996年 東京大学医学部医学科卒業
- 2000年 東京大学大学院医学系研究科病因病理学専攻博士課程修了
東京大学大学院医学系研究科病因病理学専攻助手
- 2002年 東京大学医科学研究所附属病院検査部助手
- 2004年 財団法人がん研究会がん研究所病理部研究員
- 2010年 財団法人がん研究会がん研究所分子標的病理プロジェクトプロジェクトリーダー
- 2018年 公益財団法人がん研究会がん研究所病理部部长
公益財団法人がん研究会有明病院臨床病理センターセンター長
- 2020年 公益財団法人がん研究会がん研究所所長補佐